

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**

IL LUPUS NELLE ETA' DELLA DONNA

PROSPETTIVE DI TERAPIE INTEGRATE

in relazione ai cambiamenti ormonali (gravidanza – contraccezione - menopausa)

Marina Risi

Ginecologa - Terapie integrate

Il Lupus eritematoso sistemico (LES) rappresenta, come la maggior parte delle patologie su base autoimmune, una malattia prevalentemente femminile, con un rapporto di incidenza donna \ uomo di circa 9 a 1.

Il LES è una malattia solitamente diagnosticata in età giovanile (20-35 anni) ed è sicuramente una condizione estrogeno-dipendente. Ne consegue che curare una donna con LES significa non solo controllare uno stato patologico, ma anche escogitare le migliori strategie nei diversi momenti della vita femminile: le frequenti irregolarità mestruali, la sessualità, la contraccezione, la gravidanza, l'allattamento, la fatica dell' allevamento dei figli, la menopausa.

E, sebbene l'incidenza del LES sia in aumento, le possibilità terapeutiche sono decisamente migliorate negli ultimi 20 anni.

Per esempio, la gravidanza associata al LES ,pur essendo ancora considerata ad alto rischio e richiedendo un costante monitoraggio in centri specializzati, nel 50% ha un decorso ed un esito assolutamente normali; per contro, la percentuale degli aborti spontanei è scesa sotto il 20%.

Per quanto riguarda la contraccezione, la donna affetta da Les deve essere informata del rischio della contraccezione estro-progestinica (la pillola).

Nel 50% dei casi di Les sono presenti nel sangue anticorpi antifosfolipidi (Anticorpi anticardiolipina, Lupus anticoagulant e Anticorpi anticofattore); tale sindrome indica un aumentato rischio di insorgenza delle manifestazioni patologiche che si associano a questa malattia, tra le quali la malattia tromboembolica; è ormai noto da tempo che la pillola ha un effetto favorente le patologie cardio e cerebrovascolari, quali le tromboflebiti e i processi tromboembolici. Se ne deduce che in questi casi la pillola è assolutamente controindicata.

Negli altri casi di Les non è, comunque, consigliabile l'uso della pillola (anche se i risultati degli studi scientifici non sono univoci al riguardo), non solo a causa della inconfutabile correlazione tra estrogeni e Les, ma anche perché la pillola può indurre un incremento di prolattina, un ormone prodotto dall'ipofisi, i cui livelli nel sangue sono in media superiori nelle donne affette da Les.

E' stato osservato che l'iperprolattinemia, anche moderata, partecipa all'espressione clinica (insorgenza e riacutizzazioni) del Les. Del resto, alcuni studi su modelli animali hanno dimostrato che, se alla somministrazione con estrogeni esogeni, si associa una sostanza dopaminergica (la dopamina inibisce la secrezione di prolattina) diminuisce il titolo degli Anticorpi anti-DNA e della deposizione di IgG nei reni in confronto ai modelli trattati solo con estrogeni.

Inoltre, gli estrogeni sembrano agire anche direttamente sui tessuti, attivando la produzione di citochine infiammatorie, evento non certo auspicabile in una donna che ha già un equilibrio immunitario così compromesso. Ma se tutto questo non bastasse, ecco alcune notizie sparse:

- il 10- 20% di insorgenza o esacerbazioni del Les sono associate all'uso della pillola
- tra gli effetti collaterali della pillola viene citata la ridotta tolleranza al glucosio, ed i cortisonici (terapia d'elezione del Les) provocano lo stesso effetto
- la pillola può indurre variazioni di umore (soprattutto in senso depressivo) e riduzione della libido. Una malattia cronica "induce"molto frequentemente questi stati psichici e anche se, come vedremo, le terapie integrate possono aiutare nel ritrovare anche un equilibrio psichico, non sembra un intervento terapeutico corretto quello di esporre ulteriormente la donna con Les ad un rischio di riduzione della sua vitalità
- tra le controindicazioni della pillola c'è anche l'ipertensione arteriosa ed è noto che la possibile compromissione della funzionalità renale nel Les determina una più o meno marcata difficoltà della gestione dell'equilibrio idro-elettrolitico
- l'assunzione della pillola può aumentare il rischio di infezioni vaginali (quali la candidiasi), di eritema nodoso ed eruzioni cutanee e di cefalea.

La scelta del contraccettivo dovrebbe, quindi, essere limitata ai metodi di barriera (condom), alla minipillola (contiene solo progestinico, è poco usata in Italia e, comunque, non è esente da effetti collaterali) oppure allo IUD (spirale) medicato al progesterone (controindicato lo IUD al rame, per l'associata alta incidenza di malattie infiammatorie pelviche).

Anche la terapia ormonale sostitutiva (TOS) in menopausa dovrebbe essere sconsigliata per almeno tre buoni motivi:

- la maggior parte delle donne in menopausa assiste ad una naturale regressione dei sintomi del Les, evento correlato con la brusca caduta della produzione estrogenica.
- i rischi della TOS sono sovrapponibili a quelli della pillola
- uno studio inglese effettuato su circa 70.000 donne in menopausa ha rivelato che la TOS aumenta il rischio di insorgenza del Les.

E' bene ,a questo proposito, ricordare che tra le analisi di controllo per la prescrizione della pillola e della terapia ormonale sostitutiva non è previsto il profilo immunologico e, in questi tempi di estrema specializzazione della medicina, è altamente probabile che un ginecologo non pensi di dover fare attenzione all'eventualità di una malattia, in fondo, rara come il Les, in donne che non hanno manifestazioni cliniche. E' auspicabile, quindi, una più attenta anamnesi della donna che richiede contraccezione ormonale o TOS.

E nell'anamnesi sarebbe opportuno raccogliere dati anche sullo stile di vita della donna con Les, perché il vissuto psichico e l'alimentazione sono elementi su cui una strategia terapeutica può fare leva per il miglioramento della qualità di vita.

Abbiamo accennato precedentemente come il vissuto di una malattia cronica coinvolga lo stato psichico della persona malata (non potrebbe essere diversamente).

L'ansia e la depressione sono il "fisiologico" corredo umorale della percezione di un corpo perennemente affaticato (la fatica nel Les! Un sintomo troppo spesso trascurato dai medici curanti), dei segnali che l'infiammazione cronica invia al cervello e della costante pressione negativa a cui è sottoposto l'immaginario.

Prendere in considerazione lo stato psichico di un paziente non rappresenta un *optional* caritatevole, ma un indispensabile punto di vista che guiderà la strategia terapeutica. In un articolo dell'agosto 2004, pubblicato su *Arthritis Rheum*, si evidenzia come l'impiego di un programma di riduzione dello stress (con biofeedback e psicoterapia cognitiva) ha portato ad un significativo miglioramento di tutti i sintomi nei soggetti con Les e tale miglioramento si manteneva per i nove mesi successivi alla sospensione della terapia. Anche la somministrazione di piante quali la valeriana, il biancospino, la passiflora, la melissa hanno dimostrato di essere efficaci e sicure nel trattamento dell'ansia. E, se è importante occuparsi della mente del malato, altrettanto cruciale sarà dedicare attenzione alla sua alimentazione.

Da una ricerca sulla letteratura scientifica pubblicata su Medline dal 1950 al 2000 riguardo la correlazione tra alimentazione e Les, si evince che l'eccesso di calorie, l'eccesso di grassi (soprattutto gli acidi grassi saturi e gli omega-6), l'eccesso di proteine, lo zinco e il ferro possono aggravare la sintomatologia del Les.

L'alimentazione vegetariana non ha dimostrato alcun effetto significativo sulla sintomatologia e sull'andamento, ma sono troppo pochi gli studi effettuati sull'argomento. Un discorso a parte

meriterebbero le allergie e le intolleranze alimentari, ma anche per questo abbiamo pochi dati scientifici, anche se già nel 1986 veniva pubblicata una comunicazione su *Lancet* che evidenziava la possibilità che le allergie alimentari rappresentassero un "grilletto" di attivazione di varie patologie su

base autoimmune ; inoltre, molti medici che impiegano attualmente questa impostazione terapeutica hanno risultati empirici positivi sulla sintomatologia del Les, così come di molte altre malattie autoimmuni.

Un altro presidio terapeutico che raramente è tenuto in considerazione dalla terapia convenzionale è la somministrazione di sostanze antiossidanti.

Sappiamo che l'infiammazione produce un aumento delle specie reattive dell'ossigeno (ROS), che causano danni tissutali, in particolare alla parete endoteliale dei vasi sanguigni, e mantengono il sistema immunitario in stato di "allerta", ma è noto da molto tempo che alcune sostanze possiedono una azione cosiddetta *scavenger* (spazzino), sia proteggendo i tessuti dall'azione negativa dei radicali liberi, sia fungendo da immunomodulatori. Esistono evidenze scientifiche che la somministrazione di alcune sostanze antiossidanti quali la vitamina E, la vitamina A, i semi di lino, l'olio di enotera, l'N-acetilcisteina e la cisteamina migliorano significativamente i parametri clinici e la sintomatologia del Les, sia negli esseri umani che in modelli animali.

Tra le sostanze che possiedono azione immunomodulante, il Dhea (Deidroepiandrosterone: è un ormone surrenalico) riveste un ruolo di grande interesse negli ultimi anni, tanto che la Rivista di Medicina interna francese, nel maggio 2002, gli ha dedicato un articolo dal titolo "DHEA: una stella sconosciuta", prendendo in esame la correlazione tra la terapia con DHEA ed alcune patologie. Le conclusioni sono state, tra le altre, che la supplementazione di DHEA migliora significativamente alcuni parametri clinici del Les. Ma anche molti altri studi hanno rilevato che questo ormone ha vari effetti positivi. Questi, in sintesi i risultati. Il DHEA:

1) ha un effetto antidepressivo e tale effetto sembra associarsi sempre ad una riduzione della fatica

2) migliora la performance cognitiva, ovvero l'attenzione, la memoria, l'apprendimento

3) nelle donne in post-menopausa, migliora significativamente la BMD ovvero la densità minerale ossea (va ricordato che, anche se la riduzione della BMD è fisiologica, dopo la menopausa, le donne con Les hanno probabilmente ricevuto trattamenti cortisonici prolungati e quindi il loro rischio di osteoporosi risulta enormemente aumentato)

4) ha un'azione immunoregolatrice

5) attiva la libido. Questi effetti sono dovuti alla sua proprietà di androgeno debole (ovvero è simile al testosterone, ma non ha effetti mascolinizanti, almeno ai dosaggi consigliati).

Anche l'uso di fitoestrogeni nella donna con Les in post-menopausa sembra essere piuttosto sicuro ed efficace per contenere la sintomatologia climaterica, anche se gli studi controllati pubblicati sono su modelli animali.

Infine, un accenno alla medicina tradizionale cinese (MTC). La ricerca di lavori sulle riviste scientifiche del rapporto tra Les e MTC è piuttosto deludente, sia per la scarsità di materiale, sia per i risultati controversi.

Alcuni studi evidenziano una buona risposta dei sintomi clinici, dei parametri di infiammazione e della riduzione dei dosaggi di cortisonici con la somministrazione di formule fitoterapiche cinesi; altri lavori concludono che l'agopuntura risulta inefficace, anche se mai dannosa. E' evidente che sarebbero necessarie altre ricerche per poter valutare meglio l'efficacia di interventi terapeutici che vantano una tradizione millenaria e, quindi una enorme osservazione empirica, anche perché la tendenza nel mondo, e soprattutto negli USA, da parte dei malati è quella di rivolgersi sempre di più alle terapie non convenzionali.

L'integrazione tra terapie (convenzionali e non) è possibile e auspicabile sia per contenere gli effetti collaterali di farmaci che hanno, comunque, dimostrato la loro efficacia, prolungando l'aspettativa di vita nei malati di Les, sia per il loro dimostrato effetto diretto sull'infiammazione, sia per attuare un controllo scientifico sulle terapie non convenzionali e, infine, ma non per ultimo per aiutare il paziente a riprendere il ruolo che gli spetta di diritto nella sua malattia: quello del protagonista.