

**Relazione tenuta durante la  
"Giornata di Aggiornamento sulla diagnosi e terapia del L.E.S."  
Milano, 15 ottobre 2005**

**Lupus eritematoso sistemico e  
coinvolgimento renale:  
la nefropatia lupica.**

*Adalberto Sessa*

Responsabile dell'Unità Operativa di Nefrologia e Dialisi  
dell'Ospedale di Vimercate

La nefropatia lupica è una situazione clinica spesso grave la cui prognosi è sicuramente migliorata in modo sensibile grazie alle più recenti terapie; tuttavia, la pianificazione del trattamento non è semplice, perchè esso è quasi sempre prolungato nel tempo e spesso richiede l'impiego di più farmaci immunosoppressori, anche a dosaggi elevati, che hanno effetti collaterali clinicamente indesiderati. Il lupus eritematoso sistemico (LES) è definito da un tipico quadro clinico, più o meno variabile da paziente a paziente, accompagnato da autoanticorpi diretti contro una o più componenti di antigeni nucleari. Attualmente il LES più che una malattia viene considerato come una sindrome secondaria ad una varietà di complessi eventi immunologici, sia umorali che cellulari, che portano a quadri clinici secondari al coinvolgimento di più organi, apparati e tessuti.

Nella patogenesi del LES son coinvolti fattori immunoregolatori (disordine autoimmune), ma anche fattori genetici, ambientali e ormonali.

- A. Son numerosi i geni che contribuiscono all'espressione del LES e sono per lo più presenti sul braccio lungo del Cromosoma 1 e sul braccio corto del Cromosoma 6; quindi, non si tratta di un disordine monogenico, a trasmissione Mendeliana, ma poligenico.
- B. E' ormai documentato che alcuni fattori ambientali sono in grado di attivare l'insorgenza o scatenare le recidive cliniche del LES; essi sono i raggi ultravioletti, perchè incrementano l'apoptosi cellulare dei cheratinociti; alcuni farmaci, capaci di dare sindromi cliniche e bioumorali simil-lupus; infezioni intercorrenti, specie virali, capaci di alterare l'equilibrio del sistema immunitario attivando la secrezione di Interferone, con incremento dell'apoptosi delle cellule e con stimolazione delle cellule dendritiche e dei linfociti T.
- C. Alcuni fattori ormonali, soprattutto gli estrogeni, sono probabilmente coinvolti nella regolazione della trascrizione di geni che controllano l'espressione del LES: è infatti documentato che la donna in età fertile, a qualsiasi razza od etnia appartenga, ed ubiquitariamente in ogni regione geografica del mondo, presenta la maggior prevalenza ed incidenza di malattia.
- D. Le anormalità del sistema immune sono molteplici, sia a carico dei linfociti B, i quali sono responsabili della produzione di autoanticorpi, sia a carico dei linfociti T, con alterata attività dei linfociti T "helper" e T "suppressor" ed alterazioni dei substrati CD4 /CD8.

Gli autoanticorpi secreti possono formare immunocomplessi con antigeni nucleari, i quali sono presenti in eccesso nei pazienti con LES a motivo di una abnorme apoptosi a carico di diversi stipiti cellulari. L'apoptosi è un processo di "suicidio cellulare programmato" finalizzato a promuovere la sostituzione di cellule in fase di invecchiamento, ma non ancora giunte alla fine del proprio ciclo vitale, con cellule neo-generate. Gli immunocomplessi che si formano non vengono catturati ed eliminati dal sistema reticolo-endoteliale, come sarebbe fisiologico, ma rimangono nel circolo sanguigno, per il fatto che coesistono anche alcuni difetti funzionali dei recettori per il complemento e della porzione Fc delle immunoglobuline: per questi motivi gli immunocomplessi rimangono circolanti e vanno a depositarsi nei tessuti evocando una risposta infiammatoria, la quale comporta danni funzionali ed anatomici a livello dei singoli organi. Gli autoanticorpi che caratterizzano il LES in realtà sono diretti contro una varietà di componenti antigeniche delle cellule del paziente: contro antigeni nucleari ( anti-DNA sia a doppia che a singola elica, anti-istoni, anti-RNA ribosomiale, anti-antigeni di cellule proliferanti quali Sm, Ro/SS - A); e contro antigeni di superficie cellulare (globuli bianchi: leucopenia; globuli rossi: anemia emolitica; piastrine: trombocitopenia e cellule neuronali: malattie neurologiche sia organiche che psicotiche).

La risposta autoimmune nel LES è praticamente continua, ed il conseguente danno infiammatorio tissutale, dovuto al persistente deposito degli immunocomplessi circolanti, promuove continuamente il fenomeno dell'apoptosi, che fornisce incessantemente nuovo materiale antigenico, ed il meccanismo così si auto-perpetua.

Il glomerulo renale è particolarmente aggredito dagli immunocomplessi circolanti, per motivi sia di ordine anatomico che di ordine fisico e fisico-chimico. Il capillare glomerulare, infatti, è rivestito da cellule endoteliali che, a differenza delle comuni cellule endoteliali, hanno l'esclusiva peculiarità anatomica di presentare dei larghi pori, "lamina fenestrata", la cui funzione fisiologica è di costituire una prima struttura di filtrazione delle tossine portate dalla circolazione sanguigna corporea e che devono essere eliminate con la produzione di urina: è ovvio che i numerosi immunocomplessi circolanti vadano ad intrappolarsi nella struttura anatomica a pori della lamina fenestrata endoteliale. Inoltre, la pressione del sangue presente nei capillari dei glomeruli renali ha un valore quasi doppio rispetto a quella presente nel sistema capillare degli altri organi, e ciò per garantire una efficace pressione di filtrazione glomerulare finalizzata alla produzione di urina; ma questo maggiore valore di pressione idrostatica facilita l'impianto degli immunocomplessi nella struttura endoteliale della parete glomerulare. Da ultimo, la carica elettrostatica negativa della parete del capillare glomerulare, che ha la fisiologica funzione di respingere il materiale proteico nobile presente nel sangue, invece facilita il legame con autoanticorpi circolanti, formando complessi "DNA-istone-collagene IV" di carica elettrostatica positiva.

- 1) Perché soltanto alcuni pazienti con LES sviluppano una franca patologia renale? Per i motivi fisico-chimici ed anatomici appena ricordati, la presenza di immunocomplessi a sede glomerulare è la regola nella totalità dei pazienti con LES, come è facilmente dimostrabile con l'esame di microscopia elettronica della biopsia renale. Tuttavia, l'evidenza clinica di manifesta malattia renale dipende da alcune caratteristiche intrinseche della patologia autoimmune. Infatti, è stato documentato che i pazienti con nefrite lupica

usualmente hanno un elevato titolo di anticorpi anti-DNA, con basso titolo di anti-Ro; inoltre, gli anticorpi anti-DNA sono caratterizzati da un'alta "avidità", fenomeno biologico che attiva fortemente la cascata del complemento; l'alta "avidità" degli anticorpi anti-DNA comporta la comparsa di forme di nefrite lupica di tipo proliferativo; ancora, la presenza di autoanticorpi diretti contro la componente C1q del complemento è più frequente in quei pazienti con LES che sviluppano nefrite; da ultimo, gli autoanticorpi contro il DNA a doppia elica e contro l'antigene Sm sono sempre associati alla presenza di nefrite lupica.

- 2) Quali sono le manifestazioni cliniche della nefrite lupica? A) La comparsa nelle urine di albuminuria o proteinuria, persistentemente presente e di entità dosabile (es. 0.5-2 grammi/sulle urine delle 24 ore). B) La comparsa di sindrome nefrosica, la quale è caratterizzata dalla presenza di proteinuria superiore ai 3 gr/24 ore, da ipoprotidemia con la frazione di albuminemia inferiore ai 2.5 gr%, da ipercolesterolemia, da ipocalcemia, e dalla presenza di edemi periferici. C) La presenza di ematuria microscopica persistente, a volte con urine francamente ematiche, "color coca-cola". D) La riduzione del filtrato glomerulare, cioè della "clearance" della creatinina, che è espressione di compromissione renale bilaterale di entità più o meno rilevante a seconda dell'incremento della creatininemia. E) Possibile comparsa del quadro clinico della insufficienza renale acuta, caratterizzato dal rapido incremento della creatininemia e rapida riduzione del filtrato glomerulare, con la contrazione della quantità di produzione di urina, che presenta proteinuria, cilindruria e microematuria, dalla comparsa di edemi periferici, dalla coesistenza di ipertensione arteriosa. F) Comparsa di alterazioni della funzionalità dei tubuli renali: glicosuria normoglicemica, ipersodiuria, iperpotassiuria, squilibri idro-elettrolitici, incapacità di concentrare le urine, ecc.
- 3) Quali sono le lesioni istologiche che si riscontrano con la biopsia renale? Il Journal American Society of Nephrology dell'anno 2004, volume 15, pagine 241-250, riporta una dettagliata classificazione delle lesioni istologiche glomerulari che caratterizzano ben sei differenti classi di nefrite lupica, precisando anche i criteri istologici di lesioni in fase attiva o di tipo cicatriziale, e specificando alcune caratteristiche istologiche di significato prognostico negativo sul decorso clinico della nefrite lupica. In questa classificazione vengono precisati anche i danni istologici a carico di altre strutture quali i tubuli, l'interstizio, e la microcircolazione renali. E' evidente che lo studio delle lesioni istologiche, effettuato non solo in microscopia ottica, ma anche immunofluorescente ed elettronica, ci permette non semplicemente di definire la classe di nefrite lupica, ma ci fornisce anche preziosi elementi prognostici sull'evolutività della nefropatia ed anche indicazioni di strategie terapeutiche.
- 4) Quali sono le lesioni istologiche, evidenziate dalla biopsia renale, probative di una cattiva evoluzione della nefrite lupica? La presenza di una glomerulonefrite proliferativa, sia focale che diffusa ( classe III e classe IV ), è un dato prognostico negativo, così come la presenza di depositi di immunocomplessi glomerulari a sede sottoendoeliale; inoltre, la presenza di diffuse alterazioni tubulo-interstiziali e la coesistenza di lesioni della microcircolazione renale (vasculite, venulite, necrosi fibrinoide, trombosi, ecc.).
- 5) Quali fattori clinici influenzano negativamente il decorso della nefrite lupica? Essi sono: l'insorgenza della malattia renale in età pediatrica oppure in età

superiore ai 55 anni; l'appartenenza alla razza asiatica ed alle razze di colore rispetto alla caucasica; la presenza di valori di creatininemia elevati; la coesistenza di ipertensione arteriosa di severa entità.

- 6) Quali esami di laboratorio si correlano con una prognosi negativa sull'evoluzione della nefrite lupica? Essi sono: la persistenza di elevati valori di autoanticorpi anti-DNA; la persistenza di bassi valori delle frazioni C3 e C4 del complemento; la presenza di anemia emolitica a motivo di autoanticorpi anti-emazie; la presenza di piastrinopenia a motivo di autoanticorpi anti-trombociti.
- 7) Come trattare la nefrite lupica? Distinguiamo il trattamento della fase acuta dal trattamento a lungo termine della fase cronica di nefropatia lupica: questi schemi sono riportati nel New England Journal of Medicine dell'anno 2004, volume 350, pagine 971-980. Il trattamento della nefrite lupica in fase acuta prevede l'impiego di corticosteroidi a dosaggio elevato, boli di metil-prednisolone, seguito dal mantenimento con prednisone; il possibile concomitante impiego di farmaci citotossici, quali ciclofosfamide o azatioprina; l'eventuale trattamento con sedute ravvicinate di plasmateresi. La terapia cronica di mantenimento della nefrite lupica prevede l'impiego di prednisone da solo o in associazione a farmaci immunosoppressori, quali gli agenti alchilanti (ciclofosfamide e clorambucil), immunosoppressori antimetaboliti ed antiproliferativi (azatioprina, micofenolato mofetil, sirolimus), inibitori della calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), farmaci immunostimolanti (talidomide), impiego di immunoglobuline endovena, altre più moderne tecniche di interventi immunologici con anticorpi monoclonali. Ovviamente, i pazienti hanno bisogno anche di specifiche terapie per controllare l'ipertensione arteriosa, di farmaci antiproteinurici, di antiaggreganti piastrinici in caso di trombofilia, di diuretici in presenza di edemi, di antidiabetici per eventuale iperglicemia, di antibiotici, antivirali, antifungini in presenza di infezioni opportunistiche sovrapposte, di farmaci protettori della mucosa gastrica come profilassi dell'ulcera peptica, di statine in presenza di dislipidemia, ecc. E' ovvio che il trattamento cronico con corticosteroidi e con immunosoppressori deve essere monitorato con attenta cura per evitare tutti gli effetti collaterali propri di questi farmaci: diabete mellito, osteoporosi, aspetto a "luna piena" del viso, assottigliamento di cute e sottocute, perdita di capelli, ulcera gastrica, pancreatite, insufficienza delle gonadi, cataratta, leucopenia, piastrinopenia, anemia, ecc. E' innegabile che con le moderne terapie la prognosi del decorso clinico della nefrite lupica, della sua evoluzione e delle sue complicazioni sono notevolmente migliorate. Tuttavia, in circa il 10% dei pazienti può verificarsi l'evoluzione cronica e progressiva della malattia fino all'insufficienza renale terminale, la quale richiede un programma di terapia sostitutiva con dialisi e/o con trapianto renale. Generalmente, il decorso clinico dei pazienti con LES sottoposti a trattamento dialitico ed a trapianto renale è paragonabile a quello dei pazienti affetti da altre cause di insufficienza renale cronica e, inoltre, la recidiva del LES sul rene trapiantato è un evento che raramente si verifica, probabilmente a motivo della concomitante terapia immunosoppressiva anti-rigetto.