

## LES: overview

*Daniela Zauli*

Professore Associato di Immunologia Clinica e Allergologia  
Università di Bologna

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia infiammatoria cronica sistemica ad etiologia autoimmune, nella quale giocano un ruolo determinante sia fattori endogeni sia esogeni.

Sono, infatti, rilevanti fattori genetici HLA dipendenti e non, fattori ormonali e fattori esogeni, quali raggi UV, virus, farmaci, fumo ed altri meno chiaramente correlati.

Si ipotizza che nel LES si possa avere un eccesso di "apoptosi", un tipo di morte cellulare che porta alla formazione di corpi apoptotici, che sarebbero smaltiti con difficoltà nel LES. Ciò, associato ad uno stato di iperattività del sistema immune (linfociti T e B) e ad un difetto di cellule regolatorie, porta alla produzione di anticorpi anti nucleosomi (DNA ed istoni). Il LES è infatti la malattia, nella quale è stato descritto il maggior numero di autoanticorpi.

Essendo ampio lo spettro di manifestazioni cliniche e la presentazione estremamente eterogenea, è stato, ad oggi, impossibile identificare un singolo biomarcatore, che consenta l'identificazione dei soggetti a rischio, la previsione della risposta alla terapia e della prognosi. I biomarcatori potenziali di LES possono schematicamente essere classificati come segue, tenendo sempre presente che ogni paziente è un caso a sè:

- Biomarcatori di suscettibilità: difetti del complemento, HLA di classe II, polimorfismi citochinici
- Biomarcatori diagnostici: anticorpi anti-dsDNA, livelli sierici di C3 e C4
- Biomarcatori di attività: anticorpi anti-dsDNA, complemento sierico e prodotti di attivazione, proteine della fase acuta (PCR, ferritina), altri autoanticorpi (anti nucleosomi, anti-C1q)
- Biomarcatori di interessamento d'organo (rene): anticorpi anti-dsDNA, anti nucleosomi, anti-C1q

### *Breve storia del LES*

Probabilmente il primo caso di LES al mondo è quello descritto in una di 23 mummie della cultura Huari (Perù, V-X secolo dC). Si tratta di una ragazza di 14 anni, alta circa 140 cm che presenta alopecia, pleuro-pericardite, cute ispessita, ematuria, proteinuria e nella quale la biopsia renale ha confermato segni di glomerulonefrite.

Il lupus nasce come malattia cutanea nell'Ottocento. La parola "lupus" si riferisce alle manifestazioni cutanee del volto, oggi definite "eritema a farfalla o rash malare", che simulano la mascherina del volto del lupo o che ricordano gli esiti del morso di lupo. Lo stesso nome è attribuito anche a manifestazioni cutanee del viso in corso di infezione tubercolare (lupus volgare) e di sarcoidosi (lupus pernio). È nel 1980 che Biett e il suo allievo Cazenave in Francia descrivono per primi le manifestazioni cutanee e, pochi anni dopo, von Hebra accetta la malattia con il nome di "lupus eritematoso". Nel 1873 Kaposi descrive l'interessamento di organi interni in pazienti con manifestazioni cutanee e nel 1890 Sir William Osler osserva pazienti con interessamento viscerale senza manifestazioni cutanee. Gli aspetti immunologici del lupus nascono solo nel 1948, quando Malcom Hargraves della Mayo Clinic descrive le cellule LE (equivalente degli anticorpi antinucleari) nel midollo osseo in casi di LES acuto. Il test di immuno-fluorescenza indiretta per la dimostrazione degli anticorpi antinucleari nel siero di pazienti con LES risale, invece, al 1957/58 con i lavori di Friou. Facendo un passo indietro, nel 1906 Wassermann descrive il test sierologico per la lue e nel 1942 viene identificato l'antigene reattivo nel sistema come la cardiolipina. Vengono subito riportati casi di falsa positività della reazione di Wassermann in corso di infezioni e di LES. È solo nel 1983 che Graham Hughes descrive la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (aPL), che a metà degli anni '90 viene ribattezzata sindrome di Hughes.

### Cenni di epidemiologia

Il LES è stato considerato per molti anni una malattia rara e ad esito infausto. Gli ultimi 20 anni hanno dimostrato che non è infrequente (sono più di 5 milioni i casi nel mondo) ed è controllabile da vecchie e nuove terapie. La prognosi infatti è profondamente migliorata negli ultimi 50 anni: 90% dei pazienti sopravvivono a 20 anni rispetto al 15-20% a 5-10 anni degli anni '50-'60. Le ragioni di questo possono essere identificate nel fatto che: 1. la diagnosi è certamente più precoce, anche perché esiste un numero più elevato di specialisti e non-specialisti che conoscono la malattia 2. sono oggi disponibili farmaci che controllano sia l'attività della malattia sia le sue complicanze (infezioni, ipertensione, diabete, osteoporosi, cardiopatia ischemica, sanguinamenti gastrici).

La malattia può manifestarsi in persone di qualunque etnia, età e sesso, ma prevale nettamente nella razza nera e nelle donne in età fertile.

La prevalenza (numero di casi per 100000 abitanti) del LES varia da 5.8 a 1000 (Gainsville, Georgia, USA). I dati di prevalenza in Italia sono stati riportati sporadicamente. Del tutto recentemente nell'area a est di Firenze si è stimata una prevalenza di 71/100000 e nel distretto di Ferrara 57.9/100000.

L'incidenza (numero di nuovi casi/anno/100000) varia da 1 a 63.7 (Gainsville), mentre l'incidenza nel distretto di Ferrara negli anni 2000, 2001 e 2002 è risultata rispettivamente di .01, 1.15 e 2.6.

Il rapporto tra femmine e maschi varia da 4.3 a 13.6, mentre l'età più frequente alla diagnosi si attesta sui 30 anni.

### Clinica

Come già sottolineato, il LES è una condizione estremamente eterogenea, che può interessare qualunque organo. Per questo è stato variamente definito come "il grande simulatore, il camaleonte, la malattia dai mille volti" e si è sostenuto che la Medicina Interna è una branca del LES. È tipicamente una malattia interdisciplinare, che può coinvolgere qualunque specialista. Il lupus può essere classificato in base alle manifestazioni cliniche, alle (con)cause o alla fascia di età all'esordio (Tabella 1).

Tabella 1. Classificazioni del LES

Clinica	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lupus cutaneo</li><li>➤ Acuto</li><li>➤ Subacuto</li><li>➤ Cronico o discoide</li><li>• Sistemico</li><li>• Overlap: connettivite mista</li></ul>
Cause	<ul style="list-style-type: none"><li>• Da farmaci</li></ul>
Età esordio	<ul style="list-style-type: none"><li>• Neonatale</li><li>• Infantile o giovanile (&lt;15 aa)</li><li>• Adulto (15-50 aa)</li><li>• Tardivo (&gt;50 aa)</li></ul>

In alcuni casi, come nel lupus cutaneo, si tratta solo di un "agnello travestito da lupo", perché la malattia rimane spesso confinata alla cute.

È comune nella forma sistemica che siano presenti sintomi generali quali febbre, astenia, anoressia e calo ponderale, che possono portare in paziente dall'Internista, ma il primo specialista a rapportarsi con questa malattia può essere uno qualunque dei seguenti, inclusi l'Immunologo Clinico ed il Reumatologo ovviamente:

- Dermatologo: manifestazioni cutanee multiple
- Nefrologo: glomerulonefrite
- Ostetrico-ginecologo: prematurità (aPL), abortività (aPL), LES neonatale
- Pediatra: LES neonatale e infantile
- Cardiologo: pericardite, endocardite abatterica, valvulopatie, cardiopatia ischemica
- Gastroenterologo: pancreatite, colecistite alitiasica, epato-splenomegalia, gastrite ed ulcere da steroidi e FANS, vasculite mesenterica, ascite (sierosite), sindrome di Budd-Chiari

- Odonto-stomatologo: ulcere del cavo orale, xerostomia (sindrome secca secondaria)
- Oculista: xeroftalmia (sindrome secca secondaria), neurite ottica, vasculite retinica
- Ematologo: citopenie, linfadenopatie, splenomegalia
- Pneumologo: pleurite, polmonite
- Neurologo: epilessia, difetti cognitivi, incidenti vascolari cerebrali (aPL)
- Psichiatra: psicosi
- Angiologo: trombosi venose e arteriose (aPL)

Come si vede, il LES è una sindrome estremamente polimorfa. L'American College of Rheumatology (ACR) ha messo a punto 11 criteri classificativi del LES nel 1982, che sono stati aggiornati nel 1997 per quanto attiene il solo profilo immunologico (Tabella 2). Ricordiamo che i criteri classificativi nascono standardizzare la diagnosi in pazienti che prendono parte a studi clinici per facilitare l'analisi dei risultati ed il confronto con altri studi clinici eseguiti in istituzioni diverse.

I primi 4 sono segni cutaneo-mucosi, seguiti da 5 tipi di interessamento d'organo ed infine i 2 criteri siero-immunologici.

Se 4 di questi criteri sono presenti nel paziente contemporaneamente o successivamente, la diagnosi di LES può essere fatta con una sensibilità del 98% ed una specificità del 97%.

Nella pratica clinica, cioè nel singolo paziente, una diagnosi di LES è possibile anche se sono presenti meno di 4 di questi criteri.

Tabella 2

1. eritema a farfalla
2. rash discoide
3. fotosensibilità
4. ulcere orali
5. artrite
6. sierositi
7. malattia renale
8. disordine neurologico
9. manifestazioni ematologiche
10. alterazioni immunologiche
11. anticorpi antinucleari

#### *Ultime notizie dalle due più grandi coorti internazionali di pazienti con LES*

Le due più grosse casistiche (coorti) di LES nel mondo sono due, una Europea ed una Americana: Euro-Lupus Project iniziato nel 1991 e che ha ad oggi raccolto 1000 pazienti; Hopkins Lupus Cohort, iniziato nel 1995 e che ha oggi 1500 pazienti.

Da report pubblicati recentemente da questi due gruppi cercheremo di evidenziare le informazioni più rilevanti.

#### Euro-Lupus Project

- Età media dei pazienti all'esordio dei sintomi: 29 anni
- Età media di acquisizione di  $\geq 4$  criteri ACR: 31 anni
- Manifestazioni cliniche più frequenti nel decennio 1990-2000: artrite (48%), eritema a farfalla (31%), nefropatia (28%), fotosensibilità (23%), interessamento neurologico (19%), febbre (17%), sierositi (16%), fenomeno di Raynaud (16%)
- Sopravvivenza a 10 anni dall'entrata nello studio: 92%
- LES pediatrico (<14 anni): 8% di tutta la coorte con ritardo di diagnosi di 5 anni
- LES > 50 anni: 9% di tutta la coorte (femmine/maschi = 5/1) con sindrome secca più frequente
- LES nel maschio: 9% di tutta la coorte con sierositi più frequenti e nessuna differenza immunologica
- Cause di morte prevalenti nei primi 5 anni: 29% attività della malattia, 29% infezioni
- Cause di morte prevalenti negli ultimi 5 anni: trombosi 26%
- Cause di morte prevalenti nei 10 anni: attività della malattia (26%), trombosi (26%), infezioni (25%)

### Hopkins Lupus Cohort

- LES più severo negli Afro-Americani (A-A) rispetto ai Caucasici
- Negli A-A: anti-RNP, anti-Sm, lupus discoide e nefropatia sono più frequenti; aPL, eritema a farfalla, ulcere orali risultano meno frequenti; comorbidità più frequenti sono ipertensione arteriosa, iperlipemia, obesità, diabete e fumo
- Il LES può acquisire nuovi interessamenti d'organo nel tempo, anche dopo la menopausa: la nefropatia continua a verificarsi 5, 10 e 15 anni dopo la diagnosi
- Gli aPL sono predittivi di infarto del miocardio, ma non di aterosclerosi: pazienti LAC positivi hanno meno probabilità di avere aterosclerosi subclinica, valutata da placche carotidee o calcio nelle coronarie
- Le riaccensioni del LES sono più frequenti in gravidanza
- L'attività di malattia, comunque valutata, è il fattore predittivo più importante di prematurità fetale, fenomeno che è numericamente molto più frequente dell'abortività

### Conclusioni

- Il futuro del LES è una coorte mondiale collegata da tecnologie informatiche, che possa facilitare l'identificazione di marcatori di suscettibilità e di prognosi.
- Esistono comunque problemi legati alla composizione etnica delle diverse coorti: individui di origine Africana, che hanno il più elevato rischio di LES, sono molto rappresentati nelle coorti Americane e scarsamente in quelle Europee (97% di Caucasici nell'Euro-Lupus Project)
- Il LES è il prototipo di malattia bio-psico-sociale
- Ogni paziente è un caso a sé e necessita di buona cooperazione con il medico che favorisca lo sviluppo di un piano terapeutico personalizzato
- È importante continuare a sensibilizzare i pazienti e l'opinione pubblica sulla malattia al fine di far comprendere che, nonostante possa interferire profondamente sia con lo stato di salute sia con la qualità della vita, non è necessariamente una "condanna a morte"
- Vi sono all'orizzonte nuove promettenti prospettive terapeutiche per questa, come per altre malattie immunologiche.