

# Guida pratica per pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico



**ANMAR**

*Associazione Nazionale  
Malati Reumatici*

ONLUS



[www.anmar-italia.it](http://www.anmar-italia.it)

Numero Verde Anmar  
**800.910.625**

**ANMAR ITALIA**  
**Associazione Nazionale Malati Reumatici ONLUS**

“Guida pratica per pazienti con  
Lupus Eritematoso Sistemico”

---

Progettazione, coordinamento e divulgazione  
su autorizzazione dell'autore:

**ANMAR ONLUS**  
[www.anmar-italia.it](http://www.anmar-italia.it)  
[info@anmar-italia.it](mailto:info@anmar-italia.it)

Settembre 2015

Stampa: G.B. Graf 041 641273

Con il contributo incondizionato di

The Lilly logo is written in a red, cursive script font.

ANMAR Onlus amplia il progetto editoriale di libretti dedicati alle diverse patologie reumatiche proponendo opuscoli tematici concepiti come vere e proprie guide al corretto uso dei farmaci in campo reumatologico, pensate per accompagnare il paziente anche nella delicata sfera del rapporto con i farmaci.

I presenti opuscoli nascono dunque come naturale completamento dei libretti dedicati alle singole patologie, nell'ottica di promuovere una sempre maggiore informazione e formazione dedicata alla persona affetta da una patologia reumatica.

Questa nuova iniziativa ha lo scopo di rendere più efficace, diretta e "leggibile" la comunicazione di informazioni fondamentali al paziente, rendendo più fruibile il linguaggio tecnico che contraddistingue spesso questa tipologia di pubblicazioni.

Il nostro obiettivo rimane sempre il miglioramento del rapporto medico-paziente attraverso piccoli passi tesi ad accompagnare i malati nel loro percorso umano e di sofferenza e nel loro rapporto con la malattia.

**ANMAR Onlus**

*Associazione Nazionale Malati Reumatici*

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia autoimmune cronica in grado di colpire diversi organi ed apparati. Rappresenta un esempio di come la Reumatologia moderna sia ritornata ad essere una disciplina squisitamente "internistica".

D'altro canto il LES presentando manifestazioni cliniche così diverse è anche un esempio di malattia interdisciplinare. In effetti la gestione dei pazienti richiede la presenza di un team affiatato di specialisti (Nefrologo, Dermatologo, Neurologo etc) che insieme collaborano con il Reumatologo.

Il fatto che la malattia colpisca prevalentemente donne giovani in età fertile spiega anche la frequenza del problema della gravidanza nelle pazienti. Anche questo aspetto è stato rivoluzionato in senso positivo negli ultimi anni grazie alla collaborazione con i Ginecologi.

La gestione dei pazienti con LES ha presentato un progresso strabiliante negli ultimi dieci anni. La mortalità e le complicanze sono drasticamente cambiate e migliorate.

Il LES è il prototipo delle malattie autoimmuni e come tale è stato oggetto di ricerche che ne hanno messo recentemente in luce cause e meccanismi di comparsa. Dal punto di vista scientifico la sensazione è che le nostre conoscenze attuali ci facciano sperare in un salto di qualità ulteriore a breve. Nuovi farmaci creati sulla base di queste conoscenze sono infatti in studio o in fase di sperimentazione avanzata. Non possiamo affermare di poter guarire il LES, ma oggi possiamo offrire ai pazienti una qualità ed una durata di vita migliore. Possiamo anche promettere loro nuovi traguardi a breve termine. E' questo un impegno che abbiamo e che cerchiamo di trasmettere ai giovani Reumatologi della nostra Scuola.

**Prof. Pier Luigi Meroni**  
**Professore Ordinario di Reumatologia**  
**Università degli Studi di Milano**  
**Divisione di Reumatologia**  
**Istituto Gaetano Pini, Milano**

**Dott.ssa Silvana Zeni**  
**Responsabile UOS**  
**"Connettiviti e Vasculiti"**  
**Divisione di Reumatologia**  
**Istituto Gaetano Pini, Milano**

## **IL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO**

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una patologia autoimmune sistemica, il che significa che può coinvolgere numerosi organi. Questa malattia rappresenta il prototipo di patologie in cui diversi organi/apparati vengono danneggiati. Nel sangue dei soggetti affetti da LES sono presenti numerosi autoanticorpi ovvero anticorpi diretti contro i numerosi costituenti dell'organismo. Questo fatto spiega anche il carattere plurisistemico della malattia, ovvero la possibilità che questi autoanticorpi possano danneggiare molti organi.

## **EPIDEMIOLOGIA**

Il LES colpisce prevalentemente il sesso femminile con un rapporto femmine:maschi di 10:1; non è una patologia comune: circa 2-10 persone su 100.000 nella popolazione normale svilupperanno il LES. La malattia non colpisce tutti gli organi nello stesso individuo; nella maggior parte dei pazienti vengono colpiti solo uno o due organi. Quindi ogni organo sarà descritto separatamente riportando le diverse manifestazioni.

## **CENNI STORICI**

Il termine "Lupus", che in latino significa lupo, venne utilizzato per descrivere il tipico rash facciale, già riconosciuto da centinaia di anni, in riferimento alla caratteristica distribuzione delle lesioni cutanee a livello delle guance e del naso, rassomigliante al morso di un lupo. A causa del colore eritemato-rosaceo delle lesioni, al termine lupus venne aggiunto l'aggettivo eritematoso (arrossato).

All'inizio si pensava che il Lupus fosse una malattia infettiva contagiosa, come la lebbra o la tubercolosi, ma negli anni Quaranta-Cinquanta, quando le patologie autoimmuni iniziarono ad essere riconosciute, il LES fu considerato una di queste. Esso venne classificato come "malattia del tessuto collagene" perché si riteneva che il collagene fosse il maggiore componente della cute, l'organo più visivamente colpito, altri lo etichettarono come una malattia del tessuto connettivo, tessuto che "connette" le varie cellule degli apparati corporei.

Nel 1948, l'ematologo Hargraves (specialista delle malattie del sangue) fece un grande progresso nella comprensione e nella diagnosi del LES, descrivendo il "fenomeno LE", particolari cellule caratteristiche del lupus eritematoso. La cellula LE è costituita da un globulo bianco "fagocita" (ingloba al suo interno) il nucleo di un altro globulo bianco. Fu notato che il nucleo "fagocitato" rimaneva intatto, seppure non più vitale, ma il meccanismo di "fagocitosi" dei globuli bianchi (leucociti) non era chiaro. Oggi abbiamo molte più informazioni e l'essenza di questo fenomeno è l'essenza dell'autoimmunità. Infatti il meccanismo di "fagocitosi" rappresenta l'effettivo "attacco" nei confronti dei propri organi. In altre parole le cellule LE, ovvero le cellule che "fagocitano" i nuclei di altre cellule dello stesso organismo sono rappresentative del fenomeno autoimmune, l'attacco nei confronti dei propri organi.

Il "fenomeno LE", riproducibile in laboratorio, è stato utilizzato per molti anni come strumento diagnostico per il LES. Nel tentativo di chiarire il "fenomeno LE", furono identificati numerosi autoanticorpi diretti appunto verso diverse componenti del nucleo cellulare. Questi autoanticorpi sono finalizzati a indurre un globulo bianco a inglobare ("fagocitare") una cellula vicina. Attualmente gli autoanticorpi rappresentano la pietra miliare nella diagnosi di LES, in particolare gli anticorpi anti-dsDNA, che sono

diretti verso il materiale genetico della cellula.

Poco più tardi fu studiata la componente genetica del LES. Dopo la scoperta degli antigeni di istocompatibilità, fu evidenziato che i pazienti affetti da LES avevano un'elevata frequenza di HLA D-3, lo stesso HLA associato ad un'aumentata attivazione del sistema immunitario verso agenti esogeni (esterni), ma anche endogeni (propri dell'organismo). Quindi il Lupus venne etichettato definitivamente come una patologia autoimmune.

## **MANIFESTAZIONI CARATTERISTICHE DI LES**

### **FEBBRE**

Un riscontro frequente nel LES è la febbre, che indica semplicemente un processo infiammatorio nell'organismo. In ogni caso va escluso che la febbre possa avere altre cause. I pazienti con LES infatti sono trattati con cortisone e anche con farmaci immunosoppressori che sappiamo possono favorire processi infettivi.

Quindi la regola vuole che prima di ricondurre la febbre alla malattia debbano essere escluse altre cause, particolarmente infettive.

### **MANIFESTAZIONI CUTANEE**

La cute è coinvolta in diversi modi; i pazienti possono mostrare il classico rash sulle guance e sul naso. Tuttavia il rash può comparire in qualsiasi regione corporea, sotto forma di piccole lesioni eritematose. Altre manifestazioni cutanee comprendono perdita di capelli o ulcere orali (la mucosa orale infatti fa parte dell'apparato mucocutaneo).

La forma più lieve di Lupus è caratterizzata da un coinvolgimento quasi esclusivamente cutaneo.

Questo tipo di interessamento non è tuttavia considerato lieve, soprattutto dalle pazienti di sesso femminile, per le quali le diverse manifestazioni a livello della pelle, arrossamenti e placche infiltrate, possono causare gravi inestetismi. Lesioni eritematose e coperte di squame cutanee possono comparire sul cuoio capelluto e, talvolta, sono accompagnate da perdita di capelli.

Lesioni simili possono essere presenti anche su altre parti del corpo, in aree di iper- o ipo-pigmentazione e la pelle in queste zone può diventare più chiara.

Questo tipo di malattia cutanea è chiamata Lupus discoide e viene considerata una forma non grave di malattia perché non colpisce il rene o il sistema nervoso centrale il cui coinvolgimento, come vedremo più avanti, influenza maggiormente la prognosi dei pazienti con LES.

Figura 1: rash malare



Il Lupus è specificatamente caratterizzato dalla fotosensibilità, ossia dallo sviluppo di un rash in zone fotoesposte (esposte alla luce).

Per questo motivo i pazienti con LES non devono esporsi ai raggi solari nelle ore di maggiore intensità dei raggi ultravioletti (UV) e indossare abiti che proteggano braccia, gambe e viso quando escono. Inoltre dovrebbero utilizzare creme solari ad alta protezione durante l'estate. Infine sono controindicate le lampade UV abbronzanti. Non sono invece controindicate le cosiddette "creme autoabbronzanti".

La ricerca negli ultimi anni ha fatto luce sui meccanismi con cui l'esposizione ai raggi solari può indurre una riacutizzazione o lo sviluppo del Lupus. I raggi ultravioletti danneggiano le cellule cutanee che in tal modo espongono in maggiore quantità il materiale nucleare (ad es DNA ed altri antigeni) in grado di attivare il sistema immunitario e fargli produrre autoanticorpi.

Figura 2: rash discoide



La perdita di capelli, manifestazione comune del LES, crea difficoltà a molte giovani donne. Va tuttavia sottolineato che la perdita di capelli ha generalmente un andamento ciclico e che i capelli di solito ricrescono dopo la terapia. Sfortunatamente, anche alcuni farmaci utilizzati per la terapia del Lupus, quali gli immunosoppressori, danneggiano la radice del capello e alterano la proliferazione cellulare del bulbo capillifero, determinando la perdita di capelli. Occasionalmente possono svilupparsi delle aree cicatriziali nella sede della perdita.

Figura 3: alopecia



Un'altra manifestazione cutanea, non specifica per il Lupus, è rappresentata dal fenomeno di Raynaud (figura 4) che prende il nome del medico francese che per primo descrisse tale fenomeno nel 1862.

Esso è rappresentato dalla comparsa di intenso pallore della cute dell'estremità delle dita che diventano gelide. Le pazienti lamentano una sensazione di freddo, di spilli, di perdita della sensibilità alle dita.

A contatto con il freddo, le dita cambiano colore, diventando dapprima bianche, successivamente bluastre ed infine rosse, in associazione alla comparsa di dolore.

Ogni attacco dura circa 15-20 minuti e può essere scatenato, oltre che dal freddo estremo, anche da sbalzi di temperatura e da eventi stressanti.

Lo sviluppo del fenomeno di Raynaud può essere il sintomo di esordio di un Lupus, anche se non è determinante per la diagnosi.

Non esiste un trattamento completamente efficace per il fenomeno di Raynaud e

vengono quindi per lo più consigliati presidi per prevenire l'attacco, come astenersi dal fumo, evitare l'esposizione al freddo, l'utilizzare guanti molto caldi, evitare situazioni di stress.

Talvolta il fenomeno di Raynaud è così grave da determinare una vasocostrizione così importante da portare alla comparsa di piccole ulcerazioni sulla punta delle dita. Il fenomeno di Raynaud può manifestarsi anche in altre patologie autoimmuni come ad esempio la sclerodermia di cui è un sintomo iniziale pressoché costante.

I pazienti con Lupus soffrono di ulcere orali e carie dentarie. Non va dimenticato inoltre che in corso di LES può manifestarsi una sindrome di Sjögren che, oltre a causare secchezza oculare, determina anche un'importante riduzione della secrezione della saliva e quindi del suo potere di detersione orale.

Questi pazienti devono mantenere una igiene orale molto accurata che include il regolare uso di risciacqui con antisettici e visite periodiche dal dentista.

Figura 4: Fenomeno di Raynaud



## MANIFESTAZIONI ARTICOLARI

L'interessamento articolare nel Lupus è frequente; in effetti il Lupus è considerato una malattia artritica e viene curato dal reumatologo. Le articolazioni possono essere calde, tumefatte, rosse e dolenti: questi sono i segni di infiammazione che determinano il dolore articolare. Rispetto all'artrite reumatoide, di regola, l'infiammazione articolare non è persistente e configura il quadro della cosiddetta "artrite evanescente", ovvero un'infiammazione articolare che si può presentare, anche acutamente, ma che tende a risolversi in breve tempo.

Le articolazioni infiammate mostrano calore al tatto, gonfiore e dolore, ma contrariamente ad altre forme di artrite, ad esempio l'artrite reumatoide, l'artrite del LES non è deformante. Quando l'artrite risponde bene alle terapie anti-infiammatorie, il paziente riacquista completamente la funzionalità dell'articolazione. La diagnosi non è difficile e si basa sull'ispezione dell'articolazione e la presenza di gonfiore; dal punto di vista radiologico non ci sono segni di danno articolare ("erosioni" ovvero danno della cartilagine), come si nota nell'artrite reumatoide. In ogni caso il paziente deve farsi valutare dal reumatologo perché la terapia dell'artrite nel LES è semplice ed efficace.

## MANIFESTAZIONI RENALI

Un altro organo importante che può essere coinvolto nel Lupus, in circa il 50% dei pazienti è il rene. Segni di coinvolgimento renale includono la presenza di sangue o proteine nelle urine, quindi l'esame delle urine e il sedimento urinario possono rivelare un danno renale.

Il coinvolgimento renale è molto importante perché i reni sono essenziali per la vita. Il futuro di un paziente affetto da Lupus può dipendere dal fatto che vi sia o meno un coinvolgimento renale. Più avanti verrà descritto come anche l'interessamento del sistema nervoso centrale (CNS) possa influenzare la prognosi dei pazienti con Lupus. L'interessamento renale rappresenta una delle più importanti manifestazioni del Lupus. Il danno renale infatti influenza fortemente la prognosi di questi malati. I reni sono essenziali per la sopravvivenza. Nel Lupus diversi meccanismi possono

determinare un danno renale, che si può manifestare con sangue e/o proteine nelle urine, disfunzione renale, riduzione della quantità di urine e quindi riduzione della più importante funzione del rene, vale a dire l'eliminazione dei prodotti di scarto generati dall'organismo. Per questo motivo è necessario valutare periodicamente la funzione renale in tutti i pazienti con Lupus.

Il meccanismo alla base del danno renale è ben conosciuto. Apparentemente alcuni "autoanticorpi" che circolano nel sangue dei pazienti con Lupus si legano direttamente al tessuto renale e rendono i reni inefficienti. Il danno si riflette negli esami, in particolare sull'esame delle urine, che risulta alterato. L'esame più importante per valutare correttamente il danno renale è la biopsia del rene. La biopsia renale viene effettuata in anestesia locale inserendo un ago nel rene per asportare una piccola quantità di tessuto renale che, dopo essere stato sottoposto alle opportune colorazioni, viene osservato al microscopio. Il medico o l'anatomopatologo che ha il compito di esaminare il tessuto renale, deve valutare quanti glomeruli (le unità funzionali del rene) sono danneggiati. In alcuni casi tutto il rene può presentarsi danneggiato. La biopsia è molto utile per decidere se il paziente ha bisogno o meno di una terapia aggressiva.

Se la biopsia mostra che c'è un'infiammazione attiva a livello del rene è indicato l'utilizzo di una terapia molto aggressiva in grado di spegnere il processo infiammatorio. La terapia comprende farmaci che agiscono contro l'infiammazione e sopprimono il sistema immunitario, salvando il glomerulo e i tubuli, quei componenti del rene che attraverso la filtrazione liberano l'organismo dei prodotti di scarto.

Se la biopsia mostra un danno cronico, e quindi irreversibile, i farmaci immunosoppressivi non vanno utilizzati perché si esporrebbe il paziente al rischio di molti effetti collaterali senza possibilità di trarre beneficio dalla terapia che non è in grado di migliorare una situazione deteriorata in maniera irreversibile.

Alcuni pazienti sviluppano una insufficienza renale; i reni non funzionano più del tutto. Questi pazienti in passato erano destinati a morire, ma al giorno d'oggi sono trattati con un rene artificiale (dialisi renale), oppure vengono sottoposti a trapianto renale. All'inizio, quando il trapianto renale fu considerato come opzione terapeutica nei pazienti con LES, gli esperti dubitavano che il rene trapiantato potesse essere rigettato

a causa dell'attivazione del sistema immunitario in questi malati. Con sollievo dei pazienti invece i risultati furono opposti: il rene non veniva rigettato e alcuni pazienti avevano remissioni prolungate.

Non c'è una risposta soddisfacente o una buona spiegazione sul motivo per cui i pazienti con LES non rigettano il rene trapiantato o sul perché raggiungano la remissione; il motivo potrebbe essere secondario all'utilizzo di terapie immunosoppressive che sono somministrate al momento del trapianto per prevenire il rigetto. L'elevata quantità di farmaci immunosoppressori potrebbero paralizzare il sistema immunitario e causare una remissione prolungata.

Da quanto detto fino ad ora è chiaro che il nefrologo (l'esperto del rene), dovendo gestire la malattia renale e il trapianto, svolge un ruolo importante nelle decisioni terapeutiche del paziente con Lupus e che deve essere consultato nei pazienti con impegno renale.

#### MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE

Il LES può colpire il sistema nervoso centrale. Questo tipo di interessamento può portare a gravi conseguenze, quali epilessia, emicrania persistente, cefalea e anche disturbi psichiatrici. Ci sono diverse terapie efficaci in caso di interessamento del sistema nervoso.

Questo tipo di interessamento in effetti nel passato determinava frequentemente gravi disturbi ed in alcuni casi anche la morte, mentre attualmente la maggior parte dei pazienti con coinvolgimento del sistema nervoso centrale risponde a terapia con alte dosi di steroide per via endovenosa.

#### MANIFESTAZIONI SIEROSITICHE

Anche le membrane sierose che rivestono i polmoni (pleura), il cuore (pericardio) e i visceri addominali (peritoneo) possono infiammarsi, con conseguente comparsa di dolore e accumulo di liquido in quelle regioni. Si potrà pertanto andare incontro a episodi di pleurite, pericardite e peritonite. Un particolare tipo di interessamento polmonare, peraltro meno frequente della pleurite, è costituito dall'aumento della

pressione nell'arteria polmonare (l'arteria che porta il sangue ad ossigenarsi nel polmone) che porta a disturbi quali tosse e respiro corto.

#### MANIFESTAZIONI EMATOLOGICHE

Un altro bersaglio dell'aggressione in corso di Lupus è rappresentato dalle cellule del sangue. Tutte le cellule possono essere colpite: l'aggressione dei globuli rossi induce anemia, che può essere conseguente ad una mancata produzione da parte del midollo osseo oppure ad una distruzione da parte di auto-anticorpi oppure a ingrossamento della milza. Caratteristico è il riscontro di un basso numero di globuli bianchi (meno di 4000/mm<sup>3</sup> nei pazienti con LES contro 6000-7000/mm<sup>3</sup> nei soggetti normali). Un basso numero di globuli bianchi (leucopenia) non è in genere pericoloso e l'organismo è in grado ugualmente di rispondere alle infezioni, come gli individui normali.

Nella popolazione afro-americana e quella Yemenita esiste una forma di leucopenia genetica; questi pazienti hanno un numero di globuli bianchi pari a circa la metà dei valori che si possono osservare nel LES e ugualmente hanno una normale risposta alle infezioni. Queste osservazioni ci insegnano che l'organismo immagazzina globuli bianchi in eccesso e che non è necessario trattare la leucopenia nei pazienti con Lupus. Infine nei pazienti con LES può essere riscontrata una riduzione del numero di piastrine (piastrinopenia). Una piastrinopenia isolata può precedere di 10-15 anni lo sviluppo di un LES.

#### DIFFICOLTÀ NELLA DIAGNOSI DEL LES

Dato che il Lupus è una malattia multi-sistemica, un gruppo di esperti ha stabilito che esistono 11 criteri per porre diagnosi di LES.

Per formulare la diagnosi formale di LES è necessario che siano presenti almeno 4 di questi 11 criteri, vale a dire l'interessamento di 4 apparati. Se al contrario sono presenti solo 3 criteri o meno, la diagnosi di LES non è certa. Le singole manifestazioni cliniche infatti possono essere presenti anche in altre patologie, oppure essere transitorie. I medici quindi devono essere molto cauti nel porre diagnosi di LES a meno che non siano presenti almeno 4 criteri che indichino l'interessamento di 4 diversi organi.



**CRITERI CLASSIFICATIVI DEL LES\*** (Revisione, 1997)

1. Rash malare
2. Rash discoide
3. Fotosensibilità
4. Ulcere orali
5. Artrite
6. Sierosite
7. Coinvolgimento renale
8. Coinvolgimento neurologico
9. Alterazioni ematologiche
10. Alterazioni immunologiche
11. Autoanticorpi antinucleo

\*4 o più criteri, presenti in serie, con qualsiasi intervallo di tempo, o contemporaneamente identificano soggetti affetti da LES proponibili per studi clinici.

La diagnosi di LES pertanto non è semplice e in genere il primo medico che vede un paziente affetto da LES spesso non giunge alla diagnosi per la scarsità dei sintomi riportati, e pertanto può essere considerato "ignorante", mentre l'ultimo, che sulla scorta dei dati raccolti dai suoi predecessori e per la comparsa di nuovi sintomi, riesce a formulare la diagnosi corretta viene considerato "brillante".

La malattia può interessare diversi organi in maniera casuale. Un paziente può avere solo trombocitopenia (basso numero di piastrine), un altro può presentare febbre prolungata di natura sconosciuta, mentre un terzo può mostrare solo una velocità di sedimentazione (VES) elevata. La diversità dei sintomi e la loro non-specificità rendono ragione della difficoltà nell'effettuare la diagnosi.

Esistono tuttavia test specifici che sono rappresentati dalla ricerca di certi tipi di autoanticorpi. La presenza di anticorpi anti-nucleo, anti-dsDNA ed anti-ENA (anticorpi diretti contro particolari componenti del nucleo delle cellule) sono utili nel poter formulare la diagnosi di Lupus. Il LES è la classica malattia autoimmune sistemica caratterizzata da periodi di riacutizzazione alternati a periodi di remissione. Molte altre malattie presentano un andamento simile. Il nostro compito come medici è di portare il paziente in uno stato di remissione prolungata il più rapidamente possibile e di prevenire esacerbazioni.

Poiché una componente genetica è implicata nel Lupus, figlie e nipoti di donne e uomini affetti da LES hanno una maggiore probabilità di sviluppare la malattia in rapporto a figlie e nipoti di individui sani.

Tuttavia, non è certo che la figlia di un paziente con Lupus svilupperà sicuramente anch'essa la malattia. Anche nel caso di gemelli identici, se uno dei due ha il Lupus, le probabilità che anche l'altro gemello sviluppi la stessa malattia sono del 20-40%.

Negli ultimi anni sono stati effettuati numerosi sforzi per caratterizzare la genetica del Lupus. Non esiste apparentemente un solo gene ma diversi geni che sono responsabili della comparsa della malattia. La loro differente composizione renderebbe anche ragione del perché in un paziente la malattia si presenta in maniera molto aggressiva mentre in un altro in modo più blando.

### LA SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (APS)

Un'altra sindrome che può insorgere in corso di Lupus è la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS). I fosfolipidi sono grassi; tuttavia essi non sono correlati con i grassi presenti nel sangue (come il colesterolo), ma sono componenti delle membrane cellulari. Inizialmente si credeva che questi anticorpi fossero diretti verso i fosfolipidi ma poi si scoprì che in realtà reagiscono con proteine che legano i fosfolipidi.

Questi autoanticorpi determinano una maggiore coagulabilità del sangue e pertanto possono sviluppare con maggiore frequenza trombi che possono ostruire i vasi cerebrali, oppure i vasi degli arti o ancora le coronarie, con infarto miocardico. Altre manifestazioni caratteristiche di questa sindrome comprendono l'abortività ricorrente ed anche l'infertilità.

Questa sindrome inoltre può causare alterazioni della funzione cerebrale, quali perdita di memoria o disorientamento, alterazioni cardiache e renali. Tali alterazioni sono appunto in relazione alla mancata vascolarizzazione di questi organi secondaria a trombosi dei vasi che li nutrono. La sindrome è quindi molto diversificata come il Lupus. All'inizio le manifestazioni della APS furono descritte in circa il 40% dei pazienti affetti da LES; nel loro circolo sanguigno c'erano questi particolari "missili", vale a dire gli anticorpi contro la componente grassa denominata cardiolipina (anticorpi anti-cardiolipina). È molto importante cercare e riconoscere questi anticorpi perché esistono delle terapie efficaci per prevenire le manifestazioni che essi possono determinare.

Dato che il problema principale è l'ipercoagulabilità, la terapia principale è costituita dall'aspirina che rende il sangue più "fluidico". In realtà la funzione principale dell'aspirina non è tanto quella di rendere il sangue più fluido, quanto di inibire l'aumentata aggregazione piastrinica dovuta agli anticorpi. Le piastrine infatti in questi pazienti sono ricoperte da fosfolipidi e il legame degli anticorpi a questi fosfolipidi induce una esagerata aggregazione piastrinica e ipercoagulabilità. In altre condizioni in cui vi è uno stato di ipercoagulabilità, la terapia comprende l'utilizzo di farmaci anticoagulanti per tutta la vita. All'inizio, in fase acuta, il paziente viene trattato con iniezioni sottocutanee di eparina e successivamente viene curato con un anticoagulante orale, come il warfarin (coumadin). Il medico valuta periodicamente mediante un esame del sangue

lo stato di coagulabilità del paziente e aggiusta il dosaggio del farmaco per mantenere questo stato nel range desiderato.

L'attento monitoraggio della coagulazione del sangue ha lo scopo di prevenire l'ipercoagulabilità e di evitare una eccessiva mancanza di coagulabilità dovuta ad una eccessiva dose di farmaco. Migliaia di vite sono state salvate grazie alla scoperta degli anticorpi anti-fosfolipidi e all'utilizzo di questo tipo di farmaci.

Diverse sono le cause dell'infertilità in generale e la APS è anch'essa nella lista. Per questo la ricerca degli anticorpi antifosfolipidi attualmente fa parte degli esami eseguiti di routine per studiare le cause di infertilità. È possibile combattere l'abortività usando aspirina ed eparina durante la gravidanza.

Anche per questo motivo la scoperta della sindrome da anticorpi antifosfolipidi nelle pazienti affette da Lupus è stata un evento molto importante per migliorarne le condizioni di vita.

Più tardi è stato chiaro che la APS può insorgere anche isolatamente e non solo in concomitanza con il Lupus Eritematoso. Infatti in molte donne che non riuscivano ad avere una gravidanza, gli esami ematici routinari mostravano la presenza degli anticorpi antifosfolipidi, ma senza avere il Lupus. Inoltre, anche pazienti di sesso maschile, che avevano avuto un ictus o altri eventi trombotici o atero-trombotici (in particolare embolia polmonare o ostruzione in altri organi da parte di un trombo), non mostravano fattori di rischio per questo tipo di eventi se non la positività degli anticorpi anti-fosfolipidi. Anche questi pazienti con APS primitiva miglioravano con la terapia anticoagulante. Alcuni ricercatori sono stati in grado di indurre la APS nei topi per poter studiare i meccanismi alla base di questa patologia. L'induzione della malattia fu ottenuta isolando anticorpi patogenetici da una paziente con poliabortività ed iniettandoli in vena ad una femmina di topo.

Queste femmine venivano ingravidate ma andavano incontro ad aborto dei feti a causa dell'iniezione di anticorpi proprio come le donne affette da APS. Al contrario femmine di topo iniettate con anticorpi irrilevanti riuscivano a portare a termine la gravidanza senza problemi. Come si può dedurre da questi esperimenti, vi è una chiara evidenza che la sindrome si sviluppa a causa di anticorpi specifici.

## **LUPUS E GRAVIDANZA**

In un terzo delle pazienti con Lupus la malattia migliora durante la gravidanza, come nelle pazienti con artrite reumatoide. Tuttavia, in un altro terzo di pazienti il LES peggiora durante la gravidanza e nei rimanenti casi la malattia rimane stazionaria. E' quindi assolutamente necessario un attento monitoraggio durante tutta la gravidanza, sia da parte dell'ostetrico che dell'immunologo/reumatologo che ha in cura la paziente lupica. Il pericolo maggiore è quello di una riacutizzazione della malattia, non solo durante la gravidanza, ma anche nel periodo immediatamente successivo al parto. Questo pericolo è dovuto alle variazioni nei livelli di estrogeni, ormoni molto importanti nell'influenzare l'andamento del Lupus e che sono anche responsabili della maggior incidenza di questa patologia nel sesso femminile. Durante il periodo post-partum c'è una drammatica riduzione nei livelli di un altro ormone, il progesterone, che rappresenta l'ormone "maschile" nelle donne e che in genere controbilancia gli effetti degli estrogeni. Con la caduta del livello del progesterone dopo il parto, gli estrogeni, gli ormoni "femminili", non sono più controbilanciati e rimangono a livelli elevati con una conseguente maggiore possibilità di una riacutizzazione della malattia. La possibilità di una riacutizzazione è ben nota ai medici e nel periodo post-partum spesso si somministrano, a scopo preventivo, delle terapie.

I bambini nati da madri con Lupus sono generalmente normali e sani. Tuttavia, come in altre malattie autoimmuni, durante la gravidanza vi può essere un trasferimento passivo degli "autoanticorpi" materni nel circolo fetale attraverso la placenta. Questo però accade solo in un piccolo numero di casi e i bambini nascono affetti da una patologia impropriamente chiamata Lupus Congenito che scompare spontaneamente dopo 4-6 settimane, in seguito alla distruzione degli anticorpi nel circolo dei neonati. La manifestazione più importante è dovuta al passaggio di anticorpi anti-Ro e anti-La. Ro e La sono le iniziali dei primi due pazienti in cui questi anticorpi furono scoperti. I bimbi nati da madri con Lupus e positività per questi anticorpi possono avere alterazioni della conduzione elettrica cardiaca. Fortunatamente questa possibilità è molto rara. Gli autoanticorpi del circolo materno diretti verso Ro e La, componenti del nucleo cellulare, attaccano il sistema di conduzione cardiaco fetale e lo paralizzano. I medici sono consapevoli di questa possibile complicanza e per questo identificano le pazienti

gravide con Lupus a rischio e le sottopongono a uno studio ecografico dalla 14ª settimana di gestazione, per valutare la corretta conduzione atrio-ventricolare del feto e, nel caso di anomalie, intervengono per trattare o prevenire l'attacco degli anticorpi del cuore.

## **TERAPIA**

La terapia del LES è estremamente complessa e polimorfa e deve essere adattata alla fase di attività della malattia e al tipo di organo colpito.

I capisaldi della terapia sono rappresentati dai cortisonici, dai farmaci immunosoppressori, dagli antimalarici e, in alcuni casi particolari, dagli anticoagulanti.

Ogni terapia prevede un attento monitoraggio degli effetti collaterali tipici del farmaco assunto.

Le dosi e la durata delle terapie sono in relazione alla gravità dell'impegno d'organo.

Non vanno dimenticate alcune norme generali, come l'evitare l'esposizione ai raggi UV, l'estrema prudenza nell'assumere estro-progestinici (da valutare sempre con lo specialista curante e con il ginecologo) e la programmazione della gravidanza in una fase quiescente della malattia.



*Nella tua Regione rivolgiti a:*

